

ARTÍCULO DE REVISIÓN

EXPOSICIÓN A PLOMO Y ADICCIÓN A DROGAS (Lead exposure and drug addiction)

Miriam B. Virgolini y Liliana M. Cancela

IFEC, CONICET. Departamento de Farmacología, Facultad de Ciencias Químicas, Universidad Nacional de Córdoba, Argentina.

RESUMEN

La sostenida reducción a lo largo de los años en los niveles de referencia de plomo (Pb) en sangre considerados “seguros” para los organismos en desarrollo revela la creciente preocupación por los efectos subclínicos resultantes de la exposición a este neurotóxico persistente en el ambiente. La presente revisión compendia evidencias comportamentales en modelos animales expuestos a dosis bajas de Pb en diferentes etapas de la vida, principalmente durante el desarrollo temprano, focalizándose en la vulnerabilidad a la adicción a psicoestimulantes y etanol. Se discuten asimismo las consecuencias de la coexistencia de endofactores como el estrés en la modulación de estas respuestas. Los conceptos de reforzamiento positivo y negativo como determinantes de las manifestaciones conductuales emergen de la presentación de los datos, particularmente en lo referido a la vulnerabilidad al consumo de etanol. Las evidencias demuestran que la impronta del contacto con el metal durante el desarrollo, o su presencia concomitante con otros agentes químicos en etapas más tardías de la vida es condicionante para la reactividad de estos organismos frente a situaciones de conflicto como la iniciación a conductas adictivas, particularmente a drogas de abuso. Se torna imperativo el abordaje del estudio profundo de las bases neurobiológicas para identificar mecanismos comunes a estos neurotóxicos que repercutan en la modulación de estas conductas.

Palabras Claves: Plomo, etanol, anfetamina, cocaína, estrés, neurotóxicos, contaminantes ambientales, adicción a drogas.

Rev. Farmacol. Chile (2014) 7(3) 26-38

Recibido 11-09-2014; Revisado 16-09-2014; Aceptado 17-09-2014

1) INTRODUCCIÓN

Las recientes recomendaciones de los Centros de Control de Enfermedades de EE.UU. (US CDC) sobre la reducción de los niveles de plomo (Pb) en sangre considerados “de referencia” para la población pediátrica de EE.UU. han renovado la preocupación de la comunidad científica internacional sobre los efectos de bajas concentraciones de este metal en etapas tempranas de la vida, al punto de considerar que no existiría un nivel seguro de Pb en sangre cuando la exposición transcurre durante el desarrollo (“Forum CDC Updates Guidelines for Children’s Lead Exposure”, 2012). Al respecto, en numerosas evidencias se ha reportado que, en organismos en formación, la presencia de Pb aún en cantidades traza conforma una “huella” que perdura a lo largo del tiempo, y que puede evidenciarse ante desafíos fisiológicos, patológicos o ambientales como embarazo, enfermedades, estrés, adicción a drogas, o ante determinadas etapas de la vida que suponen conductas o procesos biológicos particulares como la niñez, la adolescencia o la ancianidad. Estos eventos potenciarían la neurotoxicidad del Pb y serían determinantes para la manifestación de alteraciones

conductuales en los organismos expuestos tempranamente a este metal. Sin embargo, estos efectos difieren de acuerdo al período del desarrollo en el cual ha transcurrido la exposición. Así, los procesos que ocurren durante el período fetal y postnatal temprano son particularmente susceptibles a noxas (incluyendo al Pb) que afectan el desarrollo (Tiffany-Castiglioni y cols, 1989), y que se constituyen como agentes y/o eventos capaces de modificar las interacciones entre neuronas y circuitos neurales que podrían evidenciarse más tarde como desórdenes neuroconductuales en la infancia, conductas adictivas en la adolescencia o aún enfermedades neurodegenerativas en etapas más tardías de la vida. Por el contrario, cuando la exposición al metal transcurre en la vida adulta, las diferencias que emergen en la funcionalidad del sistema nervioso central (SNC) responden a la presencia y consecuentemente acción simultánea entre estos eventos y/o xenobióticos y el Pb sobre los sistemas de neurotransmisión y de señalización intracelular.

Correspondencia a: Dra. Miriam B. Virgolini, IFEC-CONICET. Departamento de Farmacología, Facultad de Ciencias Químicas, Universidad Nacional de Córdoba. Dirección: Haya de la Torre y Medina Allende. Ciudad Universitaria (5016) Córdoba, Argentina. Teléfono: 54-351-5353852 Anexo 3162, Fax: 54-351-4334420, Correo electrónico: mvirgoli@fcq.unc.edu.ar

La presente revisión se focaliza en el impacto de la exposición a Pb durante diferentes etapas de la vida sobre la vulnerabilidad a la adicción a drogas, incluyendo etanol. Se presentarán reportes clínicos y se discutirán datos experimentales obtenidos en animales de laboratorio que han sido expuestos a Pb, tanto durante el desarrollo como en la edad adulta, con un enfoque particular en los organismos en formación. Con la intención de brindar sustento científico a estas interacciones, se proveerán evidencias conductuales que, se sabe, están asociadas a aspectos neurobiológicos y ambientales a los que están sujetos estos individuos.

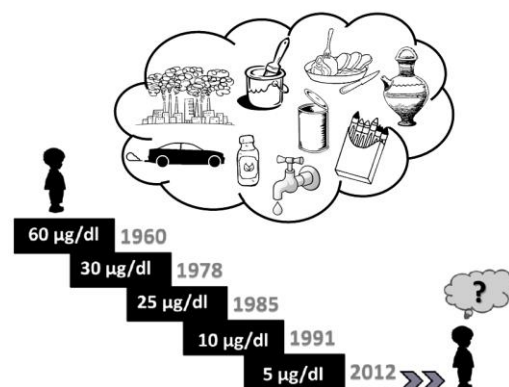
2) PLOMO

2.1) Plomo como neurotóxico del desarrollo:

Considerado un metal no esencial, al Pb no se le conoce necesidad biológica alguna. Su presencia en el organismo responde a la exposición proveniente de las numerosas fuentes antropogénicas que han aumentado la dispersión ambiental a partir de su composición mineral natural. El Pb se ha acumulado particularmente en centros urbanos o en zonas fabriles por su deposición a partir de las emisiones al aire a consecuencia de su uso en el pasado en naftas y de otras aplicaciones industriales. Además, la presencia en el interior de las viviendas responde a su uso en pinturas, y antiguas cañerías de Pb, mientras que la contaminación de alimentos es una conjunción de todos sus usos pasados y presentes. Si bien, muchas de estas aplicaciones industriales han sido prohibidas o restringidas, y a pesar de que particularmente la disminución en sus emisiones a partir de combustibles trajo aparejada una reducción paralela en los niveles de Pb en sangre en niños (Bellinger y Bellinger, 2006), al tratarse de un metal persistente, se ha acumulado en el ambiente y en los organismos vivos en los cuales ejerce su toxicidad. Puesto que actualmente los episodios de intoxicación aguda son poco frecuentes, sus efectos tóxicos más conocidos y estudiados están relacionados con la exposición crónica a bajos niveles de Pb, lo que trae como consecuencia alteraciones sutiles, particularmente en el cerebro de organismos en formación, por lo que se lo conoce como un neurotóxico del desarrollo y a sus efectos se los encuadra en el área de la neurotoxicología conductual (Cory-Slechta, 1994). Así, los efectos de este metal sobre el SNC constituyen los más importantes para la salud humana: por una parte se presenta asociado a neuropatías periféricas en adultos con manifestaciones físicas patognomónicas que generalmente están relacionadas con intoxicaciones profesionales, en tanto que las encefalopatías producto de la exposición a altos niveles de este metal en niños son raras y van acompañadas de convulsiones, edema cerebral y muerte. Sin embargo, las principales manifestaciones actuales de la exposición a niveles de Pb ambientalmente relevantes son las alteraciones neuroconductuales que se presentan en

niños. A este respecto, se han descripto trastornos en el comportamiento evidenciados como hiperactividad, falta de atención, impulsividad y disminución del coeficiente intelectual. Estos efectos, en ocasiones subclínicos, han determinado que los US CDC aconsejen una reducción progresiva a lo largo de los años en los niveles de Pb en sangre considerados “de referencia” para niños pequeños (Fig. 1, modificada de Mattalloni y cols, 2014). Indudablemente, la vulnerabilidad a los efectos tóxicos de este metal en los organismos en desarrollo es mayor que la de los adultos por diferencias toxicocinéticas relacionadas al Pb (mayor absorción, menor excreción, menor proporción de depósito en hueso) sumado a la inmadurez de la barrera hematoencefálica. La mayor exposición responde asimismo a conductas propias de los niños pequeños como la de jugar en el suelo y llevarse las manos y todo tipo de objetos a la boca. Además, se sabe que este metal cruza la barrera placentaria, es excretado por la leche materna y puede ser movilizado de su depósito óseo debido a los cambios hormonales que ocurren durante el embarazo y la lactancia (Patrick, 2006). Así, cuando la exposición transcurre durante el desarrollo, el Pb imprimiría una “huella” biológica en los sistemas de neurotransmisión, condicionando una serie de cambios en la funcionalidad del SNC que modifican las respuestas futuras a determinados eventos o agentes químicos.

Figura 1.



NUBE: Fuentes de exposición a Pb. ESCALERA: Descenso a través de los años de los niveles “de referencia” de Pb en sangre en niños establecidos por los Centros de Control de Enfermedades de EE.UU. (US CDC). (Modificada de Mattalloni y cols, 2014).

Numerosos estudios clínicos y epidemiológicos han evaluado el impacto del Pb sobre el comportamiento, examinando la relación entre la exposición al metal y medidas de las capacidades intelectuales en niños. Como complemento, los estudios experimentales se valen de

modelos animales para evaluar los procesos biológicos que son afectados por la exposición a este metal. A pesar de sus limitaciones, la administración de Pb en forma oral a la madre gestante y/o lactante es el modelo animal más frecuentemente usado para evaluar las consecuencias resultantes de la exposición crónica a bajos niveles de Pb durante el desarrollo. Así, en los modelos experimentales que se inician con exposiciones in utero y que finalizan con el destete posterior a la lactancia, se abarca la mayor parte del desarrollo neuronal, desde los procesos subyacentes de neuro y sinaptogénesis hasta la estructuración sináptica final. Por otra parte, los estudios en animales adultos en general están orientados a evaluar exposiciones crónicas a niveles del metal relevantes desde el punto de vista ocupacional (niveles que son sustancialmente mayores a los ambientales) en períodos de la vida en los que la madurez del organismo ha sido alcanzada. De esta forma, las fases del desarrollo durante las cuales transcurre la exposición a Pb y los niveles reales de exposición al metal son variables críticas a considerar en el estudio de los cambios inducidos por este metal en los sistemas de neurotransmisión y en las conductas reguladas por estos sistemas.

2.2) Estrés y exposición a Pb:

Un tema emergente en salud infantil está relacionado con las interacciones entre el estrés y la contaminación ambiental, con evidencias crecientes que afirman que el estrés podría ser un factor que incrementa la vulnerabilidad de organismos en desarrollo frente a agentes químicos, incluyendo al Pb (Cooney, 2011; Wright y cols, 2007). Al respecto, la corticosterona en la rata es la hormona efectora del eje hipotálamico-pituitario-adrenal (HPA) que se activa como respuesta a situaciones de estrés. Interesantemente, y en relación a estas evidencias, tanto nosotros como otros autores hemos reportado que la exposición temprana (Cory-Slechta y cols, 2004; Virgolini, 1999; Virgolini y cols, 2004; Yu y cols, 1996) o adulta a Pb (Haider y cols, 2013) eleva los niveles basales de corticosterona y desencadena una mayor reactividad a situaciones estresantes (Figs. 2A y 2B, paneles izquierdo y derecho). Más aún, se han descrito cambios permanentes en estos animales que involucran altos niveles de corticosterona (revisado en Cory-Slechta y cols, 2008), disfunciones del HPA (Rossi-George y cols, 2009), cambios en la densidad de los receptores a glucocorticoides (Rossi-George y cols, 2011), modificaciones en una escala operante de intervalo fijo (IF), con exposición a Pb interrumpida en el destete (Virgolini y cols, 2006) o continua en la edad adulta (Rossi-George y cols, 2011), en ambos casos potenciada por el estrés (Virgolini y cols, 2008a, 2008b). Cabe destacar que respuestas operantes de IF han demostrado ser sensibles a la exposición a Pb (Cory-Slechta y cols, 1994; Cory-Slechta, 1990) y son consideradas buenos predictores de la impulsividad, una de las manifestaciones clínicas de trastorno por déficit de

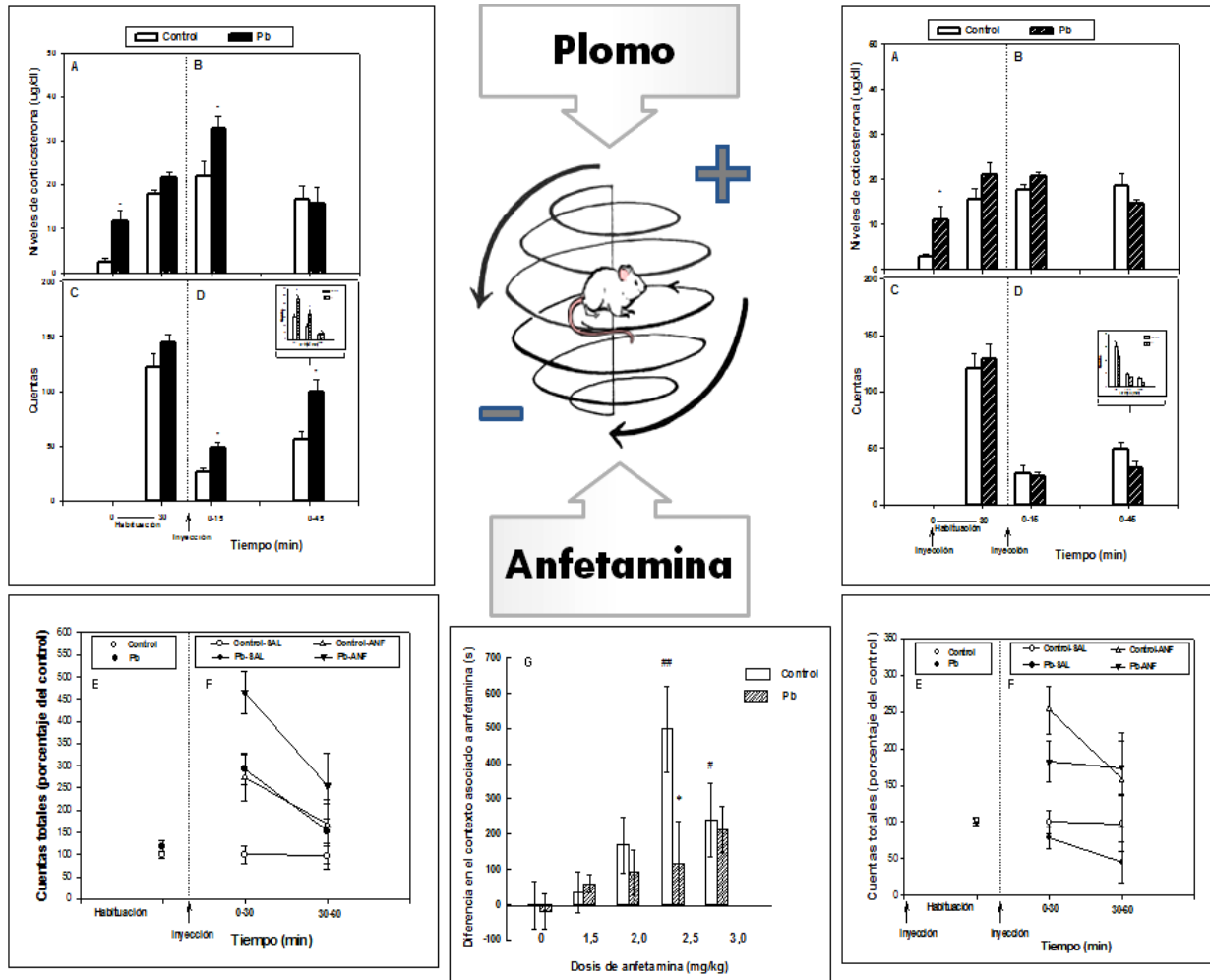
atención con hiperactividad (TDAH) (Darcheville y cols, 1993, 1992), y un factor predisponente al abuso de sustancias (Dalley y cols, 2007), ambos síndromes categorizados como desórdenes impulsivo-compulsivos (Fernando y Robbins, 2011). Del mismo modo, la búsqueda de la novedad es considerada otro predictor del abuso de drogas (Piazza y cols, 1989) con buena correlación con reportes en humanos (Ersche y cols, 2010). En resumen, las evidencias presentadas hasta el momento indicarían que factores ambientales como el estrés pueden incrementar la vulnerabilidad a la adicción en animales expuestos a Pb y viceversa, la exposición a Pb, postulamos, podría actuar como un estresor facilitando el desarrollo de adicción a drogas (Haider y cols, 2013). Además, evidencias clínicas señalan que si bien las concentraciones basales de cortisol (hormona del estrés en humanos) se asocian en forma negativa con el Pb en adultos (Fortin y cols, 2012), si la exposición ocurre en la vida temprana, la correlación entre los niveles de Pb y la respuesta a cortisol frente a un estresor es positiva (Gump y cols, 2008), revelando los efectos en la programación fetal de este metal. Estos reportes adquieren relevancia clínica y epidemiológica en el contexto de la población infantil que puede estar expuesta simultáneamente a Pb y estrés: niños que pertenecen a una minoría de bajos recursos que viven en vecindades en las que predominan las situaciones estresantes, violencia, adicción a drogas y alcohol y pobre atención médica. Así, varios factores relacionados con la pobreza convergen para incrementar el riesgo de la exposición a Pb para estos niños (Lee y cols, 2005). Asimismo, dietas bajas en Ca o malnutrición son factores concomitantes coexistiendo con las condiciones de pobreza que facilitan la absorción de Pb y potencian la anemia inducida por este metal (DiSalvo y cols, 2009; Gallicchio y cols, 2002). Al respecto, ha sido demostrado que las dificultades de aprendizaje en roedores expuestos a bajos niveles de Pb durante el desarrollo pueden ser mitigadas por enriquecimiento ambiental, aún cuando el enriquecimiento ocurra después de la exposición (Guilarte y cols, 2003). Por consiguiente, Schneider y cols, (2001), basado en la reversión de los efectos neuroconductuales y neuroquímicos del Pb por el enriquecimiento ambiental durante la juventud de las ratas concluyó que: “los mismos factores ambientales y socioeconómicos que aumentan la posibilidad de que un niño esté expuesto al Pb pueden también potenciar los efectos de este metal en el cerebro”.

3) ADICCIÓN

3.1) Concepto de reforzamiento:

Koob (2003) definió a la adicción a drogas como “un síndrome crónico recurrente que evoluciona desde un desorden con control de los impulsos dominado por el reforzamiento positivo a un desorden compulsivo caracterizado por reforzamiento negativo”.

Figura 2.



Izquierda: Niveles de corticosterona (A y B) y actividad locomotora (C y D) obtenidos en condiciones basales o en respuesta al ambiente nuevo o la inyección de salina (SAL). Panel superior, (A): niveles de corticosterona basales e inducidos por el ambiente nuevo medidos antes y después del período de habituación de 30 min, respectivamente. (B): niveles de corticosterona medidos 15 ó 45 min después de la administración de la inyección de SAL. * $p < 0,05$ comparado con el grupo control. Panel medio, (C): actividad locomotora medida durante el período de 30 min de habituación a los actógrafos. (D): actividad locomotora registrada a los 15 ó 45 min luego de la administración de la inyección de SAL en ratas habituadas al ambiente de los actógrafos. Inserto: actividad locomotora medida durante el período de 0 a 45 min graficada en tres bloques de 15 min cada uno. * $p < 0,05$ comparado con el grupo control. En todos los casos los valores representan a las medias + el error estándar. Panel inferior, (E): actividad locomotora durante el período de habituación y (F) en respuesta a SAL o amfetamina (ANF; 0,5 mg/kg i.p.). Los valores están expresados como porcentaje del control inyectado con SAL + el error estándar. **Derecha:** Niveles de corticosterona (A y B) y actividad locomotora (C y D) obtenidas en condiciones basales o en respuesta a la asociación del ambiente nuevo y la inyección de SAL o la a la inyección de SAL sola. Panel superior, (A): niveles de corticosterona basales e inducidos por la asociación del ambiente nuevo y la inyección de SAL medidos antes y después de los 30 min del período de habituación, respectivamente. (B) niveles de corticosterona medidos 15 ó 45 min después de la administración de una segunda inyección de SAL. * $p < 0,02$ comparado con el grupo control. Panel medio, (C): actividad locomotora medida durante el período de 30 min de habituación a los actógrafos en ratas que han recibido una inyección de SAL inmediatamente antes de ser colocadas en los actógrafos. (D): actividad locomotora obtenida 15 ó 45 min después de la administración de una segunda inyección de SAL en ratas habituadas al ambiente de los actógrafos. Inserto: actividad locomotora medida durante el período de 0 a 45 min graficada en tres bloques de 15 min cada uno. En todos los casos los valores representan a las medias + el error estándar. Panel inferior, (E): actividad locomotora en respuesta al ambiente nuevo asociado con la inyección de SAL durante el período de habituación y (F) en respuesta a una segunda inyección de SAL o ANF (0,5 mg/kg i.p.). Los valores están expresados como porcentaje del control inyectado con SAL + el error estándar. **Centro, arriba:** Espiral que representa la transición desde las primeras fases de la adicción con predominio del reforzamiento positivo hacia estados más tardíos con preeminencia de reforzamiento negativo. Las flechas representan los efectos que tanto plomo como amfetamina ejercerían en el proceso de adicción. **Centro, abajo:** (G): Preferencia condicionada al contexto asociado a la administración de 1,5; 2,0; 2,5 ó 3,0 mg/kg de ANF en animales sometidos a dos sesiones consecutivas y alternadas de SAL y ANF separadas entre sí por 6 hs. * $p < 0,05$ con respecto al grupo control a la misma dosis. **Tomada de:** Virgolini y cols, 2004 (A-F, ambos paneles) y Virgolini, 1999 (G).

El reforzamiento es un proceso en el cual una respuesta o conducta es fortalecida sobre las bases de experiencias previas. Así, el reforzamiento positivo se define como el proceso por el cual la presentación de un estímulo incrementa la probabilidad de la ocurrencia de una respuesta y generalmente está asociado a las primeras fases del proceso de adicción. El reforzamiento negativo, por otra parte es “el proceso por el cual la remoción de un estímulo aversivo (o un estado motivacional negativo tal como la abstinencia a drogas) incrementa la probabilidad de ocurrencia de esa respuesta” y constituye un componente crítico en la transición a la dependencia como una consecuencia de la necesidad del individuo para impedir los síntomas de la abstinencia (Gilpin y Koob, 2008). Así, la conducta de consumo de drogas progresa de una condición temprana de reforzamiento positivo evidenciada por los efectos euforizantes y estimulantes de la droga (deseo compulsivo por el placer) a un estado tardío de reforzamiento negativo evidenciado como disforia y ansiedad (deseo compulsivo por el alivio) producto de la remoción de la droga (Heilig y Koob, 2007). En resumen, las dos fuentes principales del reforzamiento, positivo y negativo, juegan un rol clave en los procesos alostáticos que llevan al abuso de drogas, definiéndose a la homeostasis como la adaptación del organismo a situaciones adversas (McEwen, 1993). Ambos aspectos serán abordados en esta revisión, particularmente en lo que se relaciona a la exposición a Pb como factor determinante en la vulnerabilidad a la adicción a drogas y particularmente a etanol.

3.2) Circuito de la motivación:

El sistema mesocorticolímbico está conformado por los cuerpos neuronales situados en el área tegmento-ventral (ATV) con axones que proyectan predominantemente al núcleo accumbens (NAC), localizado en la región cerebral denominada estriado ventral y la corteza prefrontal, liberando el neurotransmisor dopamina (DA) en la terminal sináptica. Durante las primeras fases de la adicción el predominio de las propiedades reforzantes positivas de las drogas está mediado por la estimulación de las neuronas dopaminérgicas. Así, el uso de alcohol, psicoestimulantes y opioides favorecen la acumulación de DA en el NAC predominantemente, otorgándole saliencia a su señalización (Koob y Bloom, 1988; Wise y Bozarth, 1987). Numerosas evidencias apoyan la hipótesis que los psicoestimulantes (anfetamina, cocaína, nicotina) activan el sistema dopaminérgico mesolímbico, proceso clave para sus efectos reforzantes. Sin embargo, los opioides y el alcohol actúan también mediante mecanismos independientes de DA (sistemas opioidérgico y gabaérgico). Por otra parte, una región implicada en los efectos del reforzamiento negativo tanto de las drogas como del estrés es la amígdala, que es considerada parte del sistema límbico y que proyecta al hipotálamo y al cerebro medio. La amígdala extendida consiste en varios

núcleos que influyen en el paso al estado de ansiedad y reforzamiento negativo: la amígdala basolateral, la amígdala central y los núcleos corticales. Además, en este proceso tanto el eje HPA como el sistema de estrés cerebral extrahipotalámico mediado por el factor liberador de corticotrofina (CRF) están desregulados (Koob, 2013). Así, los efectos deletéreos de la exposición a Pb sobre estos neurotransmisores (que no son objeto de esta revisión) y su superposición con el circuito de la adicción constituyen las bases neurobiológicas de las manifestaciones conductuales y moleculares que describiremos a continuación en lo que se refiere a la adicción a drogas en general y a psicoestimulantes y etanol en particular.

4) PLOMO Y ADICCIÓN A DROGAS

4.1) Psicoestimulantes:

En estudios pioneros en animales se relacionó la hiperactividad con la exposición a Pb, independientemente de la fase del desarrollo en la cual se produjo la exposición (Sauerhoff y Michaelson, 1973; Silbergeld y Goldberg, 1974). Posteriormente se reportó hiperactividad basal en animales infantiles o periaolescentes expuestos a bajas dosis de Pb, efectos que desaparecieron en la edad adulta (Moreira y cols, 2001; Virgolini y cols, 2004). Por otra parte, se ha demostrado que la presentación de un ambiente nuevo representa un estrés para el animal e induce un aumento de la actividad motora (Kelley y Lang, 1989). A este respecto, Barrett y Livesey, (1985) y Virgolini y cols, (2004) describieron que la exposición postnatal a dosis bajas de Pb incrementa la actividad locomotora de estos animales a situaciones estresantes (ruido, ambiente nuevo, pinchazo). Estos efectos estarían asociados a los elevados niveles basales de corticosterona y a la mayor reactividad a situaciones estresantes que fueron descritos en animales expuestos a Pb durante el desarrollo (Cory-Slechta y cols, 2004; Virgolini, 1999; Virgolini y cols, 2004; Yu y cols, 1996).

Los primeros reportes de efectos de la exposición perinatal a altas dosis de Pb sobre la respuesta locomotora a anfetamina mostraron características compatibles con un TDAH descrito en niños y evidenciado con una respuesta paradójica a anfetaminas, metilfenidato y fenobarbital (Rafales y cols, 1981; Silbergeld y Goldberg, 1974). Resultados similares fueron reportados recientemente en niños en los que se demostró que la exposición a niveles ambientales de Pb constituye un factor de riesgo para TDAH (Braun y cols, 2006). Cuando se evaluaron modelos de exposición a dosis bajas de Pb (Wince y cols, 1980) se reportó una incrementada actividad locomotora espontánea acompañada de una atenuada respuesta locomotora a dosis entre 0,5 y 2,0 mg/kg de anfetamina en crías periaolescentes expuestas a Pb durante el desarrollo.

Es conocido que tanto los psicoestimulantes como el estrés del ambiente nuevo activan el eje HPA incrementando los niveles de corticosterona, que a su vez ejerce un rol modulador de la respuesta locomotora de estas drogas. Además, los efectos de las drogas de abuso dependen no sólo de sus propiedades farmacológicas sino también del contexto en el que se produce su administración (Badiani y cols, 1995). De esta manera, resultados reportados por nosotros demostraron que la exposición a Pb durante el desarrollo indujo un aumento en la respuesta locomotora a anfetamina que estuvo influenciada por la hiperlocomoción provocada por el estrés de la inyección, respuesta que fue observada selectivamente en el grupo expuesto a Pb y acompañada de elevados niveles basales de corticosterona y una incrementada secreción de esta hormona en respuesta al estrés de la inyección (Figs. 2A-F, panel izquierdo). La habituación al estrés previo a la prueba restableció tanto la secreción de corticosterona como la respuesta locomotora a la inyección a niveles comparables a los controles, no evidenciándose cambios entre ambos grupos en la respuesta locomotora a anfetamina en estas nuevas condiciones experimentales (Figs. 2A-F, panel derecho). Adicionalmente demostramos que estas alteraciones conductuales y hormonales son reversibles puesto que no se manifestaron en animales adultos expuestos perinatalmente a Pb (Virgolini y cols, 2004). Con respecto a otras respuestas a anfetamina, se ha descrito que su umbral de discriminación fue mayor en animales expuestos a Pb en la adultez en relación a sus controles cuando fueron evaluados en una prueba de aprendizaje de discriminación de drogas (Rosen y cols, 1986; Zenick y Goldsmith, 1981). Más aún, la exposición a dosis bajas de Pb durante el desarrollo atenuó las propiedades reforzantes de 2,5 mg/kg de anfetamina cuando estos animales fueron expuestos a un contexto previamente asociado a la droga en un paradigma de condicionamiento apareado a un sitio (Virgolini, 1999; Fig. 2G). Puede concluirse entonces que los animales expuestos a Pb en cualquier etapa de la vida muestran en general respuestas atenuadas a los efectos estimulantes y reforzantes de anfetamina.

En relación a cocaína, estudios realizados por Nation y cols, (1996) demostraron que si bien la sensibilización conductual (aumento en la respuesta por dosis repetidas de la droga) y la autoadministración de esta droga se manifestó tanto en animales controles como expuestos a Pb en la edad adulta, estos últimos mostraron un retardo en el desarrollo de estas conductas evidenciada como una pendiente menos pronunciada. Por otra parte, Grover y cols, (1993) han demostrado una atenuación en la hiperactividad inducida por 10 mg/kg de cocaína en animales expuestos a Pb en la edad adulta. Los efectos de la exposición al metal durante el desarrollo son más complejos y en general se ha observado una atenuación en la preferencia condicionada a un contexto previamente

asociado a cocaína (Miller y cols, 2000a), atenuada respuesta locomotora a una inyección aguda de cocaína (aunque asociada a incrementada sensibilización ante la administración repetida a la droga) (Nation y cols, 2000), supersensibilidad a la capacidad de reinstalación de cocaína (Nation y cols, 2003), e incrementada autoadministración de cocaína (Rocha y cols, 2005), con un corrimiento a la izquierda en la curva dosis-respuesta en una prueba de autoadministración de la droga (Nation y cols, 2004). Por otra parte, en experimentos en los que evaluamos curvas dosis-respuesta a los efectos estimulantes locomotores demostramos que 5 mg/kg de cocaína incrementaron significativamente la actividad locomotora de animales periaolescentes expuestos a dosis bajas de Pb durante el desarrollo (Fig. 3B). Interesantemente, a 10 mg/kg esta hiperlocomoción se manifestó tanto en los animales controles como en los expuestos a Pb, mientras que a 2,5 mg/kg esta respuesta no fue evidente en ninguno de los dos grupos (Figs. 3C y 3A, respectivamente) (resultados no publicados). Cabe destacar que estos efectos no estuvieron influenciados por la hiperactividad basal ni por la respuesta a la inyección de vehículo (salina), puesto que en el protocolo usado en este estudio los animales fueron habituados al ambiente de los actógrafos por 60 min, recibieron una inyección de salina y su actividad locomotora fue registrada por otros 60 min previo a la administración de cocaína de acuerdo al procedimiento usado por Chefer y cols, (1999). Interesantemente, 24 hs después de la última sesión de estrés crónico por inmovilización (un total de siete sesiones de 2 hs de duración cada una) se observó hiperactividad basal en los primeros 10 min de la prueba en todos los grupos (excepto en los animales controles no estrés), efecto que desapareció durante la habituación y en la fase de respuesta al vehículo, pero que se manifestó nuevamente ante la administración de 5 mg/kg de cocaína. Cabe destacar que estas respuestas no fueron permanentes puesto que no se observaron 21 días después de la última sesión de estrés crónico por inmovilización (Figs. 3D y 3E, respectivamente) (resultados no publicados). En resumen, cuando se evaluaron los efectos estimulantes locomotores de cocaína, respuestas opuestas fueron reportadas, dependiendo del período del desarrollo en el que ocurrió la exposición y de las condiciones experimentales en las que fueron evaluadas. Interesantemente, las respuestas también son contradictorias cuando se evalúan sus efectos reforzantes debido a que la exposición prenatal a Pb reduce significativamente la preferencia por un sitio asociado a la droga (Miller y cols, 2000a) pero aumenta su autoadministración (Rocha y cols, 2005). Así, el período de la vida del animal en el cual ocurre la exposición a Pb parece ser crucial al determinar los efectos subsecuentes sobre las conductas relacionadas a la adicción a cocaína.

4.2) Opioides:

Estudios pioneros en neonatos expuestos a altas dosis de Pb durante el desarrollo realizados por Kitchen y cols (1984) demostraron que la presencia del metal altera el desarrollo de los sistemas de receptores opioides, efectos que podrían persistir en la adultez, sugiriendo una relación entre la exposición a Pb y la adicción a opioides (Kitchen y Kelly, 1993). Cuando se comparó la exposición a Pb durante el desarrollo en relación a la edad adulta, se observó una reducción en la actividad locomotora inducida por morfina en los animales adultos, en tanto que la exposición temprana a Pb dio como resultado una respuesta conductual aumentada a la droga, indicando nuevamente que el período al cual ocurre la exposición a Pb es un contribuyente significativo a la manifestación de sus efectos (Miller y cols, 2000b). Sin embargo, las propiedades reforzantes muestran efectos diferenciales puesto que el condicionamiento a un sitio previamente asociado a morfina (Valles y cols, 2003), o la autoadministración de esta droga (Cardon y cols, 2004) se vio reducida por la exposición a Pb durante el desarrollo. En conclusión, los efectos estimulantes de los opioides muestran una atenuación cuando la exposición a Pb se produce en el período adulto, mientras que la presencia del metal durante el desarrollo incrementa la respuesta a morfina (Miller y cols, 2000b). Sin embargo, las evidencias apuntan a direcciones opuestas para los efectos reforzantes, puesto que la exposición perinatal a Pb reduce significativamente la preferencia a un sitio asociado a morfina (Valles y cols, 2003).

4.3) Etanol:

Además de los factores ambientales mencionados anteriormente en los que se ha puesto un énfasis particular en el estrés, variables relacionadas al estilo de vida tales como el consumo de alcohol está también positivamente asociado con niveles sanguíneos de Pb. Esto es evidente aún cuando las diferencias en las variables sociodemográficas estén controladas y puedan por lo tanto converger en peligros adicionales para la salud ocasionando alteraciones en el desarrollo de niños (Hense y cols, 1992; Shaper y cols, 1982) y de mujeres embarazadas (Rhainds y Levallois, 1997). Se ha indicado además que el consumo excesivo de etanol eleva los niveles de Pb en sangre (Pizent y cols, 2001) y los parámetros bioquímicos indicativos de intoxicación con Pb (Lopez y cols, 2002). Sin embargo, en los estudios experimentales que se mencionan a continuación se descartó la posibilidad de diferencias toxicocinéticas como resultado de la exposición a Pb mediante mediciones de alcohol en sangre, sugiriendo que ambos neurotóxicos podrían estar interaccionando en un sitio de acción común (Burkey y cols, 1994; Correa y cols, 2001, 2000, 1999; Mattalloni y cols, 2013; Nation y cols, 1993) como será brevemente señalado al final de esta revisión.

En relación a los efectos del etanol en animales de experimentación, las primeras evidencias experimentales demostraron que la exposición a Pb en la edad adulta atenuaría algunas respuestas a los efectos farmacológicos del etanol tales como la analgesia (Burkey y cols, 1994), y el palanqueo por etanol en un paradigma de autoadministración oral de la droga (Nation y cols, 1991, 1986). Sin embargo, animales adultos expuestos a Pb mostraron un incrementado consumo oral de etanol (Nation y cols, 1986), resultado que fue replicado por nosotros en animales periaolescentes expuestos a Pb durante el desarrollo (Mattalloni y cols, 2013; Virgolini, 1999) y que será abordado en profundidad en las secciones siguientes:

4.3.1) La perspectiva del reforzamiento negativo:

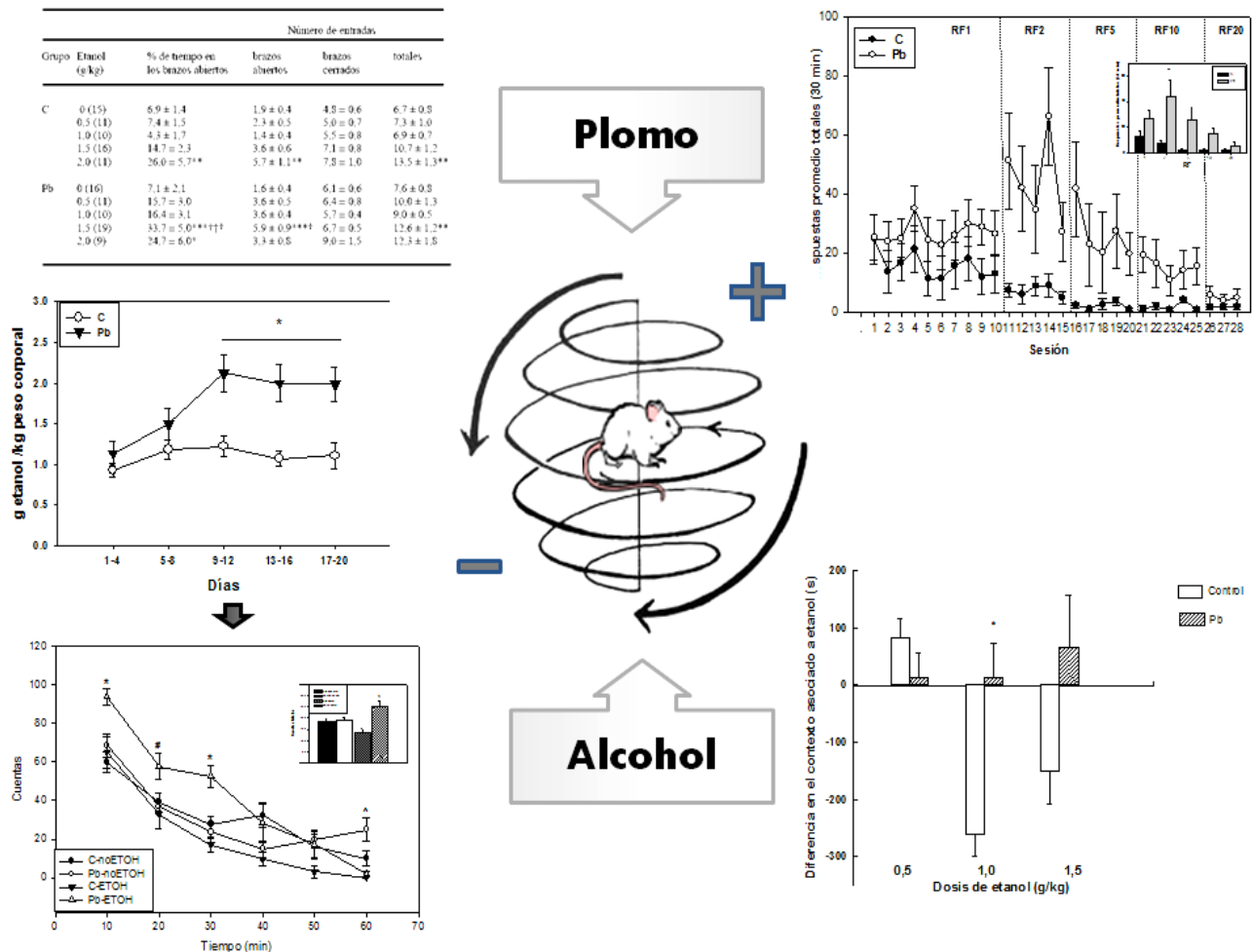
Sobre las bases de que el etanol es considerado una droga ansiolítica, la hipótesis de reducción de la tensión propone que el consumo excesivo de etanol podría responder a la necesidad del individuo de mitigar la ansiedad que pudiera estar experimentando (Pohorecky, 1981), aspecto directamente relacionado con las propiedades reforzantes negativas de la droga. A este respecto, y como se mencionó anteriormente, en animales periaolescentes expuestos a Pb durante el desarrollo demostramos un mayor consumo voluntario de etanol, lo que podría estar relacionado con los elevados niveles basales de corticosterona y mayor reactividad al estrés y a los efectos ansiolíticos de etanol reportados por nosotros (Fig. 4A) (Virgolini y cols, 1999, 2004).

Coincidentemente, otros autores han sugerido que niveles basales elevados de corticosterona condicionarían un incrementado consumo de etanol (Prasad y Prasad, 1995) puesto que se ha demostrado que la remoción de las adrenales (Fahlke y cols, 1994b) o la administración de metopirona –inhibidor de la síntesis de corticoides (Fahlke y cols, 1994a y b) disminuyeron, mientras que el reemplazo con corticosterona tanto i.p. (Fahlke y cols, 1994b) como i.c.v. (Fahlke y cols, 1996) restableció el consumo de etanol en animales que ingirieron cantidades moderadas de alcohol así como en animales que naturalmente prefieren el etanol (Fahlke y Eriksson, 2000).

4.3.2) La perspectiva del reforzamiento positivo:

Resultados publicados recientemente por nosotros demuestran que las mayores cantidades de etanol consumidas por los animales expuestos al Pb durante las sesiones de consumo diario fueron suficientes para inducir un incremento en la actividad locomotora inmediatamente después en animales que habían sido habituados a los actógrafos el día anterior (Figs. 4B y 4C), revelando un mayor efecto estimulante de etanol en estos animales (Mattalloni y cols, 2013).

Figura 4.



Izquierda: (A): los datos de la Tabla representan parámetros indicativos del efecto ansiolítico de etanol en el laberinto en cruz elevado ("plus maze") en respuesta a 0; 0,5; 1,0; 1,5 ó 2,0 g/kg de etanol. * $p < 0,05$; ** $p < 0,02$; *** $p < 0,001$ comparado con el grupo respectivo inyectado con SAL (0 g/kg de etanol). † $p < 0,05$ y ††† $p < 0,001$ comparado con el grupo control inyectado con la misma dosis de etanol. Los valores representan las medias + el error estándar. (B): consumo voluntario de etanol en animales controles y expuestos a Pb. Los datos (medias + error estándar) fueron agrupados en bloques de 4 días en el eje horizontal correspondiente a concentraciones concretas de etanol (días 1-4: 2%; días 5-8: 4%; días 9-12: 6%; días 13-16: 8%; y días 17-28: 10%). *Denota $p < 0,002$ en comparación con los animales controles. (C): el gráfico representa la actividad locomotora evaluada inmediatamente después del consumo voluntario de etanol. Se presenta junto con la locomoción de animales que no han consumido etanol, todos habituados a los actógrafos el día anterior. *denota $p < 0,05$ comparada con todos los grupos a igual tiempo; #denota $p < 0,05$ en relación a los animales controles que han consumido etanol a igual tiempo y ^denota $p < 0,05$ entre el grupo Pb que consumió en relación al que no consumió etanol. *Inserto:* la letra "a" indica una diferencia significativa de todos los otros grupos a $p < 0,02$. C-ETOH= grupo control con consumo de etanol; C-noETOH= grupo control sin consumo de etanol; Pb-ETOH= grupo Pb con consumo de etanol; Pb-noETOH= grupo Pb sin consumo de etanol. **Derecha:** (D): adquisición de la autoadministración de 10% de etanol en una escala progresiva a lo largo de las sesiones de razón fija (RF) entre RF=1 y RF=20. El gráfico indica el promedio de respuestas por sesión en la palanca activa (28 sesiones en total). *Inserto:* promedio de respuestas para cada requerimiento de RF. *indica $p < 0,02$ en relación a todas las otras barras. (E): condicionamiento a un contexto asociado a la administración de 0,5; 1,0 ó 1,5 g/kg de etanol en animales sometidos a ocho sesiones diarias alternadas de SAL y etanol. * $p < 0,001$ con respecto al grupo control a la misma dosis de etanol. **Centro:** Espiral que representa la transición desde las primeras fases de la adicción con predominio del reforzamiento positivo hacia estados más tardíos con preeminencia de reforzamiento negativo. Las flechas representan los efectos que tanto plomo como etanol ejercerían en el proceso de adicción. **Tomada de:** Virgolini y cols, 1999 (A); Mattalloni y cols, 2013 (B-D) y Virgolini, 1999 (E).

Por otra parte, las propiedades reforzantes de etanol fueron también abordadas en un paradigma de conducta operante (Fig. 4D), en el cual los animales fueron entrenados para palanquear por una solución de etanol al 10% a requerimientos de palanqueo crecientes. Los resultados evidencian una mayor tasa de palanqueo a la razón fija (RF)=2 en los animales expuestos a Pb, lo cual estuvo asociado a un mayor punto de quiebre (RF=5 para los controles vs. RF=20 para el grupo expuesto a Pb), índice que refleja el mayor esfuerzo que está dispuesto a realizar el animal para obtener la recompensa, en este caso la solución de etanol. Cuando la prueba de condicionamiento asociado a un sitio fue empleada para evaluar los efectos reforzantes de etanol (Fig. 4E), se pudo observar que la aversión por el sitio previamente asociado con el etanol que fue observada en los animales controles no se evidenció en el grupo perinatalmente expuesto a Pb, indicando una menor respuesta aversiva al etanol en estos animales (Virgolini, 1999). Finalmente, y a la luz de los resultados presentados en esta sección, es importante mencionar que en la búsqueda del mecanismo para la adquisición de la conducta de consumo de etanol en ratas expuestas a Pb, y considerando el rol primordial del reforzamiento positivo en los estados tempranos del proceso de adicción, se ha demostrado que la administración aguda de Pb a ratones produjo una potenciación en la respuesta locomotora a etanol (pero no en la actividad espontánea) (Correa y cols, 2000, 1999). Este efecto también fue observado en presencia de una exposición crónica a Pb durante el desarrollo del individuo (Mattalloni y cols, 2013; Somashekaraiah y cols, 1992; Valenzuela y cols, 1989), demostrando las propiedades activadoras del metal sobre los efectos de etanol cuando es administrado en forma aguda o en organismos en formación. Interesantemente, estos efectos fueron selectivos para el etanol ya que no fueron observados en respuesta a otras drogas como anfetamina o alcoholes de cadena corta (Correa y cols, 2005, 1999). Sobre la premisa de que el acetaldehído generado en cerebro tendría propiedades reforzantes positivas (Correa y cols, 2012), tanto otros investigadores como nosotros hemos postulado que catalasa, principal enzima involucrada en la oxidación cerebral de etanol a acetaldehído sería el sitio de acción común para Pb y etanol, puesto que tanto su activación (Manrique y cols, 2006; Mattalloni y cols, 2013) como inhibición farmacológica (Mattalloni y cols, 2013) o genética (Karanian y cols, 2011; Quintanilla y cols, 2012) modifica las respuestas estimulantes y motivacionales al etanol.

5) CONCLUSIÓN

Los esfuerzos actuales para reducir las posibilidades de exposición a tóxicos ambientales como el Pb son constantes. Concretamente, la Organización Mundial de la Salud (OMS) ha

incluido recientemente al Pb dentro de una lista de diez productos químicos “causantes de graves problemas de salud pública que exigen la intervención de los Estados Miembros para proteger la salud de los trabajadores, los niños y las mujeres en edad fecunda”. Así, la literatura citada en esta revisión sobre las alteraciones inducidas por este metal en organismos en desarrollo ha puesto énfasis en las evidencias que el Pb presente en el ambiente actúa como neurotóxico del desarrollo modificando las respuestas a las drogas de abuso, las cuales difieren en relación a los períodos de desarrollo en los cuales transcurre la exposición. Sin dudas, el período de desarrollo temprano conforma la etapa de mayor vulnerabilidad a la impronta de eventos o sustancias químicas para determinar la manifestación de los efectos neurotóxicos. Así, los factores ambientales discutidos en esta revisión (el Pb mismo, o situaciones estresantes) al interaccionar potenciarían la vulnerabilidad a desarrollar conductas adictivas. Estos factores se constituyen como inductores de la carga alostática de un organismo que, frente a las drogas reacciona disparando conductas anómalas como las mencionadas. La superposición de los circuitos neuronales utilizados por las drogas de abuso como también por los agentes y factores ambientales discutidos en esta revisión revela la necesidad de estudiar los mecanismos celulares y moleculares por los cuales se producen estas interacciones.

AGRADECIMIENTOS

La mayor parte de los experimentos presentados en esta revisión fueron realizados por MBV durante su Tesis Doctoral (financiada por una beca de CONICOR, agencia perteneciente al gobierno de la Provincia de Córdoba, Argentina), durante su estadía Postdoctoral en EE.UU. (bajo la supervisión de la Dra. Deborah Cory-Slechta) y durante sus inicios en la Carrera de Investigador Científico de CONICET, financiada por una beca de reinserción de CONICET en el marco del Programa Raíces para el retorno de investigadores a Argentina. Los experimentos presentados fueron financiados por la Secretaría de Ciencia y Tecnología (SECYT) perteneciente a la Universidad Nacional de Córdoba, Argentina, y por el Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (CONICET) de la República Argentina.

Se agradece especialmente a la estudiante de Doctorado Biol. Mara Mattalloni por su gran dedicación al trabajo y compromiso en la continuidad de los experimentos presentados en esta revisión, a la Psicol. Laura De Giovanni por su colaboración en los experimentos de autoadministración, a la Bioq. Romina Deza Ponzio y a la estudiante de Bioq. Paula Albrecht que, con gran entusiasmo se están iniciando en esta temática.

Se declara que no existen conflictos de interés.

BIBLIOGRAFÍA:

- Badiani A., Anagnostaras S.G., Robinson T.E. (1995) The development of sensitization to the psychomotor stimulant effects of amphetamine is enhanced in a novel environment. *Psychopharmacology (Berl)*. 117, 443–52.
- Barrett J., Livesey P.J. (1985) Low level lead effects on activity under varying stress conditions in the developing rat. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 22, 107–18.
- Bellinger D.C., Bellinger A.M. (2006) Childhood lead poisoning: the tortuous path from science to policy. *J. Clin. Invest.* 116, 853–7.
- Braun J.M., Kahn R.S., Froehlich T., Auinger P., Lanphear B.P. (2006) Exposures to environmental toxicants and attention deficit hyperactivity disorder in U.S. children. *Environ. Health Perspect.* 114, 1904–9.
- Burkey R.T., Nation J.R., Bratton G.R. (1994) Chronic lead exposure attenuates ethanol-induced hypoalgesia. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 47, 227–231.
- Cardon A.L., Rocha A., Valles R., Bratton G.R., Nation J.R. (2004) Exposure to cadmium during gestation and lactation decreases cocaine self-administration in rats. *Neurotoxicology* 25, 869–75.
- Chefer V., Thompson A.C., Shippenberg T.S. (1999) Modulation of cocaine-induced sensitization by kappa-opioid receptor agonists. Role of the nucleus accumbens and medial prefrontal cortex. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 877, 803–6.
- Cooney C.M. (2011) Stress-pollution interactions: an emerging issue in children's health research. *Environ. Health Perspect.* 119, A431–5.
- Correa M., Miquel M., Aragon C.M. (2000) Lead acetate potentiates brain catalase activity and enhances ethanol-induced locomotion in mice. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 66, 137–42.
- Correa M., Miquel M., Sanchis-Segura C., Aragon C.M. (1999) Acute lead acetate administration potentiates ethanol-induced locomotor activity in mice: the role of brain catalase. *Alcohol. Clin. Exp. Res.* 23, 799–805.
- Correa M., Pascual M., Sanchis-Segura C., Guerri C., Aragon C.M.G. (2005) Lead-induced catalase activity differentially modulates behaviors induced by short-chain alcohols 82, 443–452.
- Correa M., Salamone J.D., Segovia K.N., Pardo M., Longoni R., Spina L., Peana A.T., Vinci S., Acquas E. (2012) Piecing together the puzzle of acetaldehyde as a neuroactive agent. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 36, 404–30.
- Correa M., Sanchis-Segura C., Aragon C.M.G. (2001) Influence of brain catalase on ethanol-induced loss of righting reflex in mice. *Drug Alcohol Depend.* 65, 9–15.
- Cory-Slechta D. A., Pokora M.J., Preston R. A. (1994) The effects of dopamine agonists on fixed interval schedule-controlled behavior are selectively altered by low-level lead exposure. *Neurotoxicol. Teratol.* 18, 565–75.
- Cory-Slechta D.A. (1990). Exposure duration modifies the effects of low level lead of fixed-interval performance. *Neurotoxicology* 11, 427–41.
- Cory-Slechta D.A. (1994) The impact of NMDA receptor antagonists on learning and memory functions. *Psychopharmacol. Bull.* 30, 601–12.
- Cory-Slechta D.A., Virgolini M.B., Rossi-George A., Thiruchelvam M., Lisek R., Weston D. (2008) Lifetime consequences of combined maternal lead and stress. *Basic Clin. Pharmacol. Toxicol.* 102, 218–27.
- Cory-Slechta D.A., Virgolini M.B., Thiruchelvam M., Weston D.D., Bauter M.R. (2004) Maternal stress modulates the effects of developmental lead exposure. *Environ. Health Perspect.* 112, 717–30.
- Dalley J.W., Fryer T.D., Brichard L., Robinson E.S.J., Theobald D.E.H., Lääne K., Peña Y., Murphy E.R., Shah Y., Probst K., Abakumova I., Aigbirhio F.I., Richards H.K., Hong Y., Baron J.C., Everitt B.J., Robbins T.W. (2007) Nucleus accumbens D2/3 receptors predict trait impulsivity and cocaine reinforcement. *Science* 315, 1267–70.
- Darcheville J.C., Rivière V., Wearden J.H. (1992) Fixed-interval performance and self-control in children. *J. Exp. Anal. Behav.* 57, 187–99.
- Darcheville J.C., Rivière V., Wearden J.H. (1993) Fixed-interval performance and self-control in infants. *J. Exp. Anal. Behav.* 60, 239–54.
- DiSalvo, L., Aab C., Pereyras S., Pattín J., Apezteguía M., Iannicelli J.C., Girardelli A., Varea A. (2009) Plumbemia en niños de la ciudad de La Plata, Argentina y su relación con la deficiencia de hierro y los factores de exposición al plomo. *Arch Argent Pediatr* 107, 300–306.
- Ersche K.D., Turton A.J., Pradhan S., Bullmore E.T., Robbins T.W. (2010) Drug addiction endophenotypes: impulsive versus sensation-seeking personality traits. *Biol. Psychiatry* 68, 770–3.
- Fahlke C., Engel J.A., Eriksson, C.J., Hård, E., Söderpalm, B., 1994a. Involvement of corticosterone in the modulation of ethanol consumption in the rat. *Alcohol* 11, 195–202.
- Fahlke C., Eriksson C.J. (2000) Effect of adrenalectomy and exposure to corticosterone on alcohol intake in alcohol-preferring and alcohol-avoiding rat lines. *Alcohol* 25, 139–44.
- Fahlke C., Hård E., Hansen S. (1996) Facilitation of ethanol consumption by intracerebroventricular infusions of corticosterone. *Psychopharmacology (Berl)*. 127, 133–9.
- Fahlke C., Thomasson R., Hård E., Engel J.A., Hansen S. (1994b) Taste reactivity to ethanol in rats: influence of adrenalectomy or ipsapirone. *Alcohol* 11, 289–94.
- Fernando A.B.P., Robbins T.W. (2011) Animal models of neuropsychiatric disorders. *Annu. Rev. Clin. Psychol.* 7, 39–61.
- Fortin M.C., Cory-Slechta D.A., Ohman-Strickland P., Nwankwo C., Yanger T.S., Todd A.C., Moynihan J., Walton J., Brooks A., Fiedler N. (2012) Increased lead biomarker levels are associated with changes in hormonal response to stress in occupationally exposed male participants. *Environ. Health Perspect.* 120, 278–83.
- Forum CDC Updates Guidelines for Children's Lead Exposure, 2012. 2012.
- Gallicchio L., Scherer R.W., Sexton M. (2002) Influence of nutrient intake on blood lead levels of young children at risk for lead poisoning. *Environ. Health Perspect.* 110, A767–72.
- Gilpin N.W., Koob G.F. (2008) Neurobiology of Alcohol Dependence: Focus on Motivational Mechanisms *Alcohol Res. Health* 31, 185–195.
- Grover C.A., Nation J.R., Bratton G.R. (1993) Chronic exposure to lead attenuates cocaine-induced behavioral activation. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 44, 221–5.
- Guilarte T.R., Toscano C.D., McGlothlan J.L., Weaver S.A. (2003) Environmental enrichment reverses cognitive and molecular deficits induced by developmental lead exposure. *Ann. Neurol.* 53, 50–6.
- Gump B.B., Stewart P., Reihman J., Lonky E., Darvill T., Parsons P.J., Granger D.A. (2008) Low-level prenatal and postnatal blood lead exposure and adrenocortical responses to acute stress in children. *Environ. Health Perspect.* 116, 249–55.
- Haider S., Saleem S., Tabassum S., Khaliq S., Shamim S., Batool Z., Parveen T., Inam Q., Haleem D.J. (2013) Alteration in plasma corticosterone levels following long term oral administration of lead produces depression like symptoms in rats. *Metab. Brain Dis.* 28, 85–92.
- Heilig M., Koob G.F. (2007) A key role for corticotropin-releasing factor in alcohol dependence. *Trends Neurosci.* 30, 399–406.
- Hense H.W., Filipiak B., Novak L., Stoeppeler M. (1992) Nonoccupational determinants of blood lead concentrations in a general population. *Int. J. Epidemiol.* 21, 753–62.

- Karahanian E., Quintanilla M.E., Tampier L., Rivera-Meza M., Bustamante D., Gonzalez-Lira V., Morales P., Herrera-Marschitz M., Israel Y. (2011) Ethanol as a prodrug: brain metabolism of ethanol mediates its reinforcing effects. *Alcohol. Clin. Exp. Res.* 35, 606–12.
- Kelley A.E., Lang C.G. (1989) Effects of GBR 12909, a selective dopamine uptake inhibitor, on motor activity and operant behavior in the rat. *Eur. J. Pharmacol.* 167, 385–95.
- Kitchen I., Kelly M. (1993) Effect of perinatal lead treatment on morphine dependence in the adult rat. *Neurotoxicology* 14, 125–9.
- Kitchen I., McDowell J., Winder C., Wilson J.M. (1984) Low-level lead exposure alters morphine antinociception in neonatal rats. *Toxicol. Lett.* 22, 119–23.
- Koob G., Bloom F. (1988) Cellular and molecular mechanisms of drug dependence. *Science* (80) 242, 715–723.
- Koob G.F. (2003) Alcoholism: allostasis and beyond. *Alcohol. Clin. Exp. Res.* 27, 232–43.
- Koob G.F. (2013) Addiction is a Reward Deficit and Stress Surfeit Disorder. *Front. Psychiatry* 4, 72.
- Lee M.G., Chun O.K., Song W.O. (2005) Determinants of the blood lead level of US women of reproductive age. *J. Am. Coll. Nutr.* 24, 1–9.
- Lopez C.M., Vallejo N.E., Piñeiro A.E., Uicich R., Damin C.F., Sarchi M.I., Villaamil Lepori E.C., Roses O.E. (2002) Alteration of biochemical parameters related with exposure to lead in heavy alcohol drinkers. *Pharmacol. Res.* 45, 47–50.
- Manrique M., Miquel M., Aragon C.M.G. (2006) Acute administration of 3-nitropropionic acid, a reactive oxygen species generator, boosts ethanol-induced locomotor stimulation. New support for the role of brain catalase in the behavioural effects of ethanol *Neuropharmacology* 51:1137–45.
- Mattalloni M.S., Deza-Ponzio R., De Giovanni L.N., Virgolini M.B. (2014) Algo de plomo es demasiado plomo para los organismos en desarrollo? (Any lead is too much lead for developing organisms?). *Bitacora Digit. UNC* 2, 1–4.
- Mattalloni M.S., De Giovanni L.N., Molina J.C., Cancela L.M., Virgolini M.B. (2013) Participation of catalase in voluntary ethanol consumption in perinatally low-level lead-exposed rats. *Alcohol. Clin. Exp. Res.* 37, 1632–42.
- McEwen B.S. (1993) Stress and the Individual. *Arch. Intern. Med.* 153, 2093.
- Miller D.K., Nation J.R., Bratton G.R. (2000a) Perinatal exposure to lead attenuates the conditioned reinforcing properties of cocaine in male rats. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 67, 111–119.
- Miller D.K., Nation J.R., Jost T.E., Schell J.B., Bratton G.R. (2000b) Differential effects of adult and perinatal lead exposure on morphine-induced locomotor activity in rats. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 67, 281–90.
- Moreira E.G., Vassilief I., Vassilief V.S. (2001) Developmental lead exposure: behavioral alterations in the short and long term. *Neurotoxicol. Teratol.* 23, 489–495.
- Nation J.R., Baker D.M., Taylor B., Clark D.E. (1986) Dietary lead increases ethanol consumption in the rat. *Behav. Neurosci.* 100, 525–30.
- Nation J.R., Burkey R.T., Grover C.A. (1993) Lead/ethanol interactions II: Pharmacokinetics. *Alcohol* 10, 363–367.
- Nation J.R., Cardon A.L., Heard H.M., Valles R., Bratton G.R. (2003) Perinatal lead exposure and relapse to drug-seeking behavior in the rat: a cocaine reinstatement study. *Psychopharmacology (Berl)*. 168, 236–43.
- Nation J.R., Dugger L.M., Dwyer K.K., Bratton G.R., Grover C.A. (1991) The effects of dietary lead on ethanol-reinforced responding. *Alcohol Alcohol* 26, 473–80.
- Nation J.R., Livermore C.L., Burkey R.T. (1996) Chronic lead exposure attenuates sensitization to the locomotor-stimulating effects of cocaine. *Drug Alcohol Depend.* 41, 143–149.
- Nation J.R., Miller D.K., Bratton G.R. (2000) Developmental lead exposure alters the stimulatory properties of cocaine at PND 30 and PND 90 in the rat. *Neuropsychopharmacology* 23, 444–54.
- Nation J.R., Smith K.R., Bratton G.R. (2004) Early developmental lead exposure increases sensitivity to cocaine in a self-administration paradigm. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 77, 127–135.
- Patrick L. (2006) Lead toxicity, a review of the literature. Part 1: Exposure, evaluation, and treatment. *Altern. Med. Rev.* 11, 2–22.
- Piazza P. V., Deminière J.M., Le Moal M., Simon H. (1989) Factors that predict individual vulnerability to amphetamine self-administration. *Science* 245, 1511–3.
- Pizent A., Jurasovic J., Telisman S. (2001) Blood pressure in relation to dietary calcium intake, alcohol consumption, blood lead, and blood cadmium in female nonsmokers. *J. Trace Elem. Med. Biol.* 15, 123–30.
- Pohorecky L.A. (1981) The interaction of alcohol and stress. A review. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 5, 209–29.
- Prasad C., Prasad A. (1995) A relationship between increased voluntary alcohol preference and basal hypercorticotestosterone associated with an attenuated rise in corticosterone output during stress. *Alcohol* 12, 59–63.
- Quintanilla E., Tampier L., Karahanian E., Rivera-Meza M. (2012) Reward and Relapse : Complete Gene-Induced Dissociation in an Animal Model of Alcohol Dependence 36, 517–522.
- Rafales L.S., Greenland R.D., Zenick H., Goldsmith M., Michaelson I.A. (1981) Responsiveness to d-amphetamine in lead-exposed rats as measured by steady state levels of catecholamines and locomotor activity. *Neurobehav. Toxicol. Teratol.* 3, 363–7.
- Rhainds M., Levallois P. (1997) Effects of maternal cigarette smoking and alcohol consumption on blood lead levels of newborns. *Am. J. Epidemiol.* 145, 250–7.
- Rocha A., Valles R., Cardon A.L., Bratton G.R., Nation J.R. (2005) Enhanced Acquisition of Cocaine Self-Administration in Rats Developmentally Exposed to Lead *Neuropsychopharmacol.* 11, 2058–2064.
- Rosen J.B., Young A.M., Beuthin F.C., Louis-Ferdinand R.T. (1986) Discriminative stimulus properties of amphetamine and other stimulants in lead-exposed and normal rats. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 24, 211–5.
- Rossi-George A., Virgolini M.B., Weston D., Cory-Slechta D.A. (2009) Alterations in glucocorticoid negative feedback following maternal Pb, prenatal stress and the combination: a potential biological unifying mechanism for their corresponding disease profiles. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 234, 117–27.
- Rossi-George A., Virgolini M.B., Weston D., Thiruchelvam M., Cory-Slechta D.A. (2011) Interactions of lifetime lead exposure and stress: behavioral, neurochemical and HPA axis effects. *Neurotoxicology* 32, 83–99.
- Sauerhoff M.W., Michaelson I.A. (1973) Hyperactivity and Brain Catecholamines in Lead-Exposed Developing Rats. *Science* (80) 182, 1022–1024.
- Schneider J.S., Lee M.H., Anderson D.W., Zuck L., Lidsky T.I. (2001) Enriched environment during development is protective against lead-induced neurotoxicity. *Brain Res.* 896, 48–55.
- Shaper A.G., Pocock S.J., Walker M., Wale C.J., Clayton B., Delves H.T., Hinks L. (1982) Effects of alcohol and smoking on blood lead in middle-aged British men. *Br. Med. J. (Clin. Res. Ed)*. 284, 299–302.

- Silbergeld E.K., Goldberg A.M. (1974) Lead-induced behavioral dysfunction: An animal model of hyperactivity. *Exp. Neurol.* 42, 146–157.
- Somashekaraiah B. V., Padmaja K., Prasad A.R. (1992) Lead-induced lipid peroxidation and antioxidant defense components of developing chick embryos. *Free Radic. Biol. Med.* 13, 107–114.
- Tiffany-Castiglioni E., Sierra E.M., Wu J.N., Rowles T.K. (1989) Lead toxicity in neuroglia. *Neurotoxicology* 10, 417–43.
- Valenzuela A., Lefauconnier J.M., Chaudiere J., Bourre J.M. (1989) Effects of lead acetate on cerebral glutathione peroxidase and catalase in the suckling rat. *Neurotoxicology* 10, 63–9.
- Valles R., Cardon A.L., Heard H.M., Bratton G.R., Nation J.R. (2003) Morphine conditioned place preference is attenuated by perinatal lead exposure. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 75, 295–300.
- Virgolini, M.B. (1999) Efectos postnatales inducidos por la exposición a plomo durante la gestación y la lactancia en ratas. Tesis Doctoral en Ciencias Químicas, Universidad Nacional de Córdoba, Argentina.
- Virgolini M.B., Bauter M.R., Weston D.D., Cory-Slechta D.A. (2006) Permanent alterations in stress responsivity in female offspring subjected to combined maternal lead exposure and/or stress. *Neurotoxicology* 27, 11–21.
- Virgolini M.B., Rossi-George A., Lisek R., Weston D.D., Thiruchelvam M., Cory-Slechta D.A. (2008a) CNS effects of developmental Pb exposure are enhanced by combined maternal and offspring stress. *Neurotoxicology* 29, 812–27.
- Virgolini M.B., Rossi-George A., Weston D., Cory-Slechta D.A. (2008b) Influence of low level maternal Pb exposure and prenatal stress on offspring stress challenge responsivity. *Neurotoxicology* 29, 928–39.
- Virgolini M.B., Volosin M., Fulginiti A.S., Cancela L.M. (2004) Amphetamine and stress responses in developmentally lead-exposed rats. *Neurotoxicol. Teratol.* 26, 291–303.
- Wince L.C., Donovan C.A., Azzaro A.J. (1980) Alterations in the biochemical properties of central dopamine synapses following chronic postnatal PbCO₃ exposure. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 214, 642–50.
- Wise R.A., Bozarth M.A. (1987) A psychomotor stimulant theory of addiction. *Psychol Rev* 94, 469–492.
- Wright P.B., Budoff J.E., Yeh M.L., Kelm Z.S., Luo Z.P. (2007) The properties of damaged and undamaged suture used in metal and bioabsorbable anchors: an in vitro study. *Arthroscopy* 23, 655–61.
- Yu S.Y., Mizinga K.M., Nonavinakere V.K., Soliman K.F.A. (1996) Decreased endurance to cold water swimming and delayed sexual maturity in the rat following neonatal lead exposure. *Toxicol. Lett.* 85, 135–141.
- Zenick H., Goldsmith M. (1981) Drug discrimination learning in lead-exposed rats. *Science* 212, 569–71.

ABSTRACT

The sustained reduction across years in the blood lead (Pb) levels considered "safe" for developing organisms reveals the increasing concern for the subclinical effects resulting from the exposure to this persistent environmental neurotoxicant. The present revision compiles behavioral evidences in animal models exposed to low-level Pb in different stages of life, mainly during early development, focusing on addiction vulnerability to psychostimulants and alcohol. The consequences of the co-existence of endofactors such as stress in the modulation of these responses are also discussed. Positive and negative reinforcement as determinants of the behavioral manifestations emerged from the data presented here, particularly regarding to alcohol vulnerability. The evidences demonstrated that the imprint resulting from the contact with the metal during development, or the concomitant presence with other chemical agents in later stages of life are determinant to the reactivity of these organisms to challenging situations such as the initiation to addictive behaviors, particularly to drug abuse. It becomes imperative to approach a deep study of the neurobiological basis in order to identify shared mechanisms for these neurotoxicants that impact in the modulation of these behaviors.

Keywords: Lead, ethanol, amphetamine, cocaine, stress, neurotoxicants, environmental contaminants, drug addiction.

Rev. Farmacol. Chile (2014) 7(3) 26-38

Received 11-09-2014; Revised 16-09-2014; Accepted 17-09-2014